

纳米 1, 3, 5-三氨基-2, 4, 6-三硝基苯的急性毒性和致突变性

车望军, 张遵真, 吴媚, 冉云, 张浩, 曾祥贵

(四川大学华西公共卫生学院环境卫生教研室, 四川 成都 610041)

摘要: 目的 了解纳米 1, 3, 5-三氨基-2, 4, 6-三硝基苯 (1, 3, 5-triamino-2, 4, 6-trinitrobenzene, nano-TATB) 的急性毒性及致突变作用。方法 对大、小鼠进行 nano-TATB 急性毒性实验和大鼠 30 d 喂养实验。致突变选用 Ames 实验、小鼠骨髓嗜多染红细胞微核实验和小鼠精子畸形实验。结果 急性毒性实验, 2 周内未见动物死亡, 大、小鼠的经口急性毒性 LD_{50} 均大于 10 g/kg, 属实际无毒级; 大鼠 30 d 喂养实验中动物体重增加量、食物利用率、脏器系数及各项血液和生化指标与对照组比较, 差异均无显著性 ($P > 0.05$); 脏器组织病理学检查未见异常, 估计 nano-TATB 经口染毒的最大无作用剂量大于 6.0 g/kg。3 种致突变实验结果均为阴性。结论 nano-TATB 属实际无毒级化学物质, 无致突变作用。

关键词: TATB; 纳米; 毒性; 致突变性

中图分类号: R114 文献标识码: A 文章编号: 1002-221X(2005)03-0143-05

Studies on acute toxicity and mutagenicity of nanometer TATB

CHE Wang-jun, ZHANG Zun-zhen, WU Mei, RAN Yun, ZHANG Hao, ZENG Xiang-gui

(Department of Environmental Health, Huaxi College of Public Health, Sichuan University, Chengdu 610041, China)

Abstract Objective To determine the toxicity and mutagenicity effect of nanometer TATB (1, 3, 5-triamino-2, 4, 6-trinitrobenzene). **Method** Acute toxicity test, 30 day feeding test in rats were used. Its mutagenicity was studied with Ames test, micronucleus test and sperm shape abnormality test. **Result** LD_{50} for nanometer TATB by oral exposure were above 10 g/kg in rats and mice. 30 day feeding test showed that there were no significant differences in increased weight, food efficiency, relative organ weight and laboratory examination at the dose of 0.67, 2.0 and 6.0 g/kg between animals exposed to nanometer TATB and the control group. Furthermore, no significant pathological changes were observed in liver, kidney, stomach, intestines, spleen, testicle and ovary in all animals. The maximal no-effect dose of nanometer TATB for oral exposure was above 6.0 g/kg. In the mutagenicity, no increase in the number of revertant colonies was found in the Ames tests with or without S9 mix. The micronucleus rates and sperm shape abnormality rates in all doses were no significant difference between the exposed groups and the control group ($P > 0.05$), respectively. **Conclusion** Nanometer TATB is no actual toxicity and has no mutagenic effect in this study.

Key words: TATB; Nanometer; Toxicity; Mutagenicity

1, 3, 5-三氨基-2, 4, 6-三硝基苯 (1, 3, 5-triamino-2, 4, 6-trinitrobenzene, TATB) 是一种人工合成的能量高、钝感度好、耐热性强的含能材料, 由于其性质稳定、安全性好, 在武器、推进剂以及民用爆破等领域应用广泛。此外, TATB 还可用于石油深井射孔弹和制作液晶及电磁材料的原材料^[1]。我国于 80 年代中期开始 TATB 的合成及应用的开发, 结果显示颗粒尺寸对 TATB 的作用及性能影响很大, nano-TATB 的性能比普通 TATB 更优越, 因此在军工和民用方面的应用正逐年加大^[2]。在生产和使用过程中, nano-TATB 有可能污染空气造成人体的暴露。迄今, 关于 TATB 尤其是 nano-TATB 的毒性研究国内外均未见报

道。为保护接触人群的身体健康和为 nano-TATB 的应用提供卫生学依据, 我们对其急性、亚急性毒性和致突变作用进行了较为全面的研究。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 受试物 nano-TATB, 纯度 $> 99\%$, 呈黄色细粉末状; 粒径 3~5 nm 约 10%, 5~8 nm 占 50%, 18 nm 以上小于 20%, 由四川绵阳九院提供。由于其不溶于水及二甲基亚砷等有机溶剂, 实验时样品采用蒸馏水配置成混悬液给动物灌胃, 30 d 喂养实验中, 样品按一定比例掺入基础饲料拌饲喂养。

1.1.2 动物 昆明种小鼠, SD 种大鼠购于四川大学实验动物中心。

1.1.3 仪器 Medonic CA-620 全自动血细胞分析仪, 奥林巴斯 AU400 全自动生化分析仪。

收稿日期: 2004-12-17 修回日期: 2005-03-25

作者简介: 车望军 (1971-), 男, 甘肃天水人, 硕士研究生, 主要从事环境毒理学研究。

1.2 实验方法

1.2.1 大、小鼠急性毒性实验^[3] 采用最大耐受剂量法。体重 18~22 g 的昆明种小鼠和 180~220 g 的 SD 大鼠各 20 只, 雌雄各半, 均以 10 g/kg 的剂量, 用 nano-TATB 混悬液空腹灌胃, 观察 2 周, 记录动物中毒症状及死亡情况。

1.2.2 大鼠 30 d 喂养实验^[3] 断乳 SD 大鼠适应性喂养 1 周后, 按体重随机分为 0.67、2.0 和 6.0 g/kg 3 个受试物剂量组和 1 个阴性对照组, 每组 20 只, 雌雄各半。按动物体重的 10% 计算拌食量, 各剂量组饲料中受试物浓度分别为 6.7 g/kg、20 g/kg 和 60 g/kg (饲料), 阴性对照组给予基础饲料。动物自由摄食、饮水, 每周称动物体重一次, 并计算摄食量, 观察大鼠的一般状况。连续饲养 30 d 后处死动物, 检测血常规、血液生化学、脏器系数等指标, 并进行脏器病理组织学检查。

1.2.3 Ames 实验^[3] 采用经鉴定符合要求的鼠伤寒沙门氏菌突变型菌株 TA97、TA98、TA100 和 TA102, 进行加与不加大鼠肝 S9 标准的平皿掺入法实验 (S9 混合液的用量为 0.5 ml/皿)。nano-TATB 浓度为 8, 40, 200, 1 000 和 5 000 $\mu\text{g}/\text{皿}$, 同时设自发对照和阳性对照。不加 S9 实验的阳性对照为 0.2 $\mu\text{g}/\text{皿}$ 的 2, 4, 7-三硝基-9-芴酮 (TA97、TA98), 1.5 $\mu\text{g}/\text{皿}$ 的叠氮化钠 (TA100), 0.5 $\mu\text{g}/\text{皿}$ 的丝裂霉素 C (TA102); 加 S9 实验的阳性对照为 20 $\mu\text{g}/\text{皿}$ 的 2-氨基芴 (TA97、TA98、TA100) 和 50 $\mu\text{g}/\text{皿}$ 的 1, 8-二羟基蒽醌 (TA102)。每个剂量作 3 个平行皿, 37 $^{\circ}\text{C}$ 培养箱孵育 48 h, 计数回变菌落数, 实验在同一条件下重复 1 次。

1.2.4 小鼠骨髓嗜多染红细胞微核实验^[3] 体重 25~30 g 昆明种小鼠, 随机分为 1.5、3.0 和 6.0 g/kg 3 个剂量组, 1 个阴性对照组、1 个阳性对照组 (环磷

酰胺 40 mg/kg), 每组 10 只, 雌雄各半。间隔 24 h 连续空腹灌胃 2 次, 于第二次灌胃后 6 h 处死动物, 取胸骨制片, Giemsa 染色。油镜下每只动物观察 1 000 个嗜多染红细胞 (PCE), 计算微核率 (%)。

1.2.5 小鼠精子畸形实验^[4] 体重 25~35 g 的健康昆明种雄性小鼠, 随机分为 1.5、3.0 和 6.0 g/kg 3 个剂量组, 1 个阴性对照组, 1 个阳性对照组 (环磷酰胺 40 mg/kg), 每组 5 只。小鼠每日空腹灌胃 1 次, 连续 5 d。于首次灌胃后第 35 天脱臼处死动物, 取双侧附睾, 按标准程序制片, 每只小鼠计数 1 000 个完整精子, 记录精子各类畸形率。

1.3 数据统计

采用各实验组与对照组均数比较的方差分析对数据进行处理。所用软件为 PEMS3.0 《中国医学百科全书·医学统计学》统计软件包 (第三版)。

2 结果

2.1 急性毒性实验

动物给药后, 观察期内未见明显的中毒症状和死亡, 15 d 后解剖动物, 未观察到异常改变, 表明 nano-TATB 对大鼠、小鼠经口急性 LD₅₀ 均大于 10 g/kg, 按化学物质急性毒性 (LD₅₀) 剂量分级^[4], 属实际无毒级。

2.2 大鼠 30 d 喂养实验

2.2.1 一般表现 在实验期间, 各组动物的行为、外观、摄食、饮水及大小便等均未观察到明显异常, 也无动物死亡, 表明 nano-TATB 对大鼠的一般表现无明显影响。

2.2.2 体重增重和食物利用率 实验期间体重增重和食物利用率结果见表 1、2。各剂量组动物体重增重和食物利用率与阴性对照组比较差异无显著性 ($P > 0.05$)。

表 1 nano-TATB 对大鼠体重的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n=10$)

性别	剂量 (g/kg)	始重	第 1 周	第 2 周	第 3 周	第 4 周
雄性	阴性对照	84.9 \pm 7.5	121.4 \pm 10.7	158.9 \pm 16.0	197.5 \pm 14.9	236.8 \pm 17.7
	0.67	84.3 \pm 7.0	120.9 \pm 15.0	155.4 \pm 21.9	174.2 \pm 6.0	227.6 \pm 30.7
	2.0	83.1 \pm 5.8	118.6 \pm 8.9	152.2 \pm 13.8	188.8 \pm 20.8	225.6 \pm 28.0
	6.0	82.8 \pm 6.4	114.0 \pm 6.6	149.7 \pm 10.8	186.7 \pm 17.5	220.4 \pm 20.4
雌性	阴性对照	83.8 \pm 5.7	113.3 \pm 4.5	142.2 \pm 8.5	170.0 \pm 11.5	197.8 \pm 15.5
	0.67	84.2 \pm 7.7	113.3 \pm 6.9	141.0 \pm 5.3	167.6 \pm 7.4	196.0 \pm 10.5
	2.0	86.8 \pm 6.8	113.3 \pm 9.5	139.8 \pm 11.4	169.6 \pm 14.1	196.1 \pm 19.1
	6.0	84.6 \pm 7.3	101.9 \pm 33.7	139.8 \pm 10.9	165.7 \pm 10.4	192.2 \pm 12.5

表 2 nano-TATB 对大鼠食物利用率的影响 ($\bar{x} \pm s, n=10$)

性别	剂量 (g/kg)	体重增重 (g)	摄食量 (g)	食物利用率(%)
雄性	阴性对照	151.9±17.8	520.2±40.0	29.2±1.9
	0.67	143.4±26.0	503.7±68.7	28.3±1.8
	2.0	142.5±28.8	496.7±58.0	28.3±2.8
	6.0	137.6±21.4	484.9±42.0	28.2±2.3
雌性	阴性对照	114.0±16.8	442.6±30.5	25.7±2.2
	0.67	111.8±10.5	437.9±20.4	25.5±2.8
	2.0	109.3±14.0	437.0±39.9	24.9±1.1
	6.0	107.6±9.7	429.9±30.0	25.0±1.6

2.2.3 脏器系数 各剂量组大鼠的肝、肾、脾、睾丸的脏器系数(脏器湿重/体重×100%)与阴性对照组比较,差异均无显著性($P>0.05$),表明 nano-TATB 对大鼠脏器系数无明显影响。

表 4 nano-TATB 对大鼠血液学指标的影响 ($\bar{x} \pm s, n=10$)

性别	剂量 (g/kg)	红细胞 ($\times 10^{12}/L$)	血红蛋白 (g/L)	白细胞 ($\times 10^9/L$)	白细胞分类 (%)	
					中性粒细胞	淋巴细胞
雄性	阴性对照	8.2±0.9	156.5±12.6	12.2±3.1	20.1±6.6	78.4±7.5
	0.67	8.6±0.6	163.4±7.7	10.0±2.3	18.4±2.5	80.6±2.4
	2.0	8.4±0.4	156.1±11.2	9.8±2.7	17.3±3.6	82.1±3.8
	6.0	8.0±0.8	154.8±14.1	11.2±3.5	17.6±2.4	81.2±2.8
雌性	阴性对照	7.4±0.8	150.6±14.0	11.0±2.6	17.1±4.1	79.7±4.3
	0.67	8.1±0.8	156.3±12.3	9.9±2.4	17.2±5.5	78.3±5.8
	2.0	7.4±1.4	143.1±22.1	10.6±5.7	18.5±6.5	77.7±6.8
	6.0	7.5±0.7	143.4±13.8	11.7±3.1	17.2±6.7	80.0±7.9

表 5 nano-TATB 对大鼠血清生化指标的影响 ($\bar{x} \pm s, n=10$)

性别	剂量 (g/kg)	丙氨酸转氨酶 (U/L)	天冬氨酸转氨酶 (U/L)	总蛋白 (g/L)	白蛋白 (g/L)	尿素氮 (mmol/L)	肌酐 ($\mu\text{mol/L}$)	血糖 (mmol/L)	胆固醇 (mmol/L)	甘油三酯 (mmol/L)
雄性	阴性对照	36.3±5.2	169.2±23.7	74.4±5.1	32.8±2.4	9.1±1.5	73.2±8.1	4.12±0.63	1.80±0.24	1.06±0.32
	0.67	42.0±6.2	157.9±21.5	75.0±5.7	35.3±2.4	9.1±1.4	69.2±5.3	4.54±0.65	1.98±0.25	1.24±0.32
	2.0	38.2±4.6	143.2±11.9	74.4±3.7	32.6±2.0	9.0±0.9	68.2±4.7	4.43±0.52	1.99±0.31	1.22±0.48
	6.0	41.5±5.9	158.3±27.2	75.1±6.9	33.5±3.2	9.1±2.0	71.5±7.2	4.90±1.10	1.89±0.31	1.15±0.70
雌性	阴性对照	42.0±7.3	176.7±25.1	76.1±5.3	34.7±1.9	9.7±1.6	73.4±8.4	4.20±0.58	2.19±0.25	1.54±0.48
	0.67	38.2±7.8	164.5±24.4	74.9±4.0	33.9±1.5	9.0±1.2	68.9±5.0	4.69±1.00	2.21±0.26	1.37±0.48
	2.0	38.0±8.5	161.6±20.8	75.9±6.2	33.8±2.2	9.3±1.2	72.7±5.4	4.68±1.41	2.16±0.21	1.07±0.44
	6.0	41.6±7.7	148.5±20.4	76.0±2.3	33.3±1.3	9.1±1.2	68.7±4.6	5.14±0.87	2.26±0.28	1.15±0.35

2.2.5 组织病理学 大体检查各剂量组动物组织、器官未发现明显病变。对高剂量染毒组和阴性对照组的肝、肾、脾脏、胃肠、睾丸和卵巢等进行组织病理学检查,结果显示对照组有 1 只动物轻度脾淤血,高剂量组有 2 只动物轻度脾淤血,其病变频度及程度基本一致,其他脏器组织均未见有实际意义的病理改变。

2.3 致畸性实验

2.3.1 Ames 实验 从表 6 可见,不同浓度受试物,加与不加 S9 时,自发对照组的回变菌落数均在正常

表 3 nano-TATB 对大鼠脏器系数的影响 ($\bar{x} \pm s, n=10$)

性别	剂量 (g/kg)	肝脏	脾脏	肾脏	睾丸
雄性	阴性对照	31.2±1.87	4.71±0.71	8.01±1.09	10.9±1.00
	0.67	30.7±3.58	4.45±0.92	7.62±0.91	11.6±0.68
	2.0	31.5±2.68	4.39±0.85	7.67±0.84	11.1±0.87
	6.0	32.7±2.90	4.45±0.98	7.56±0.90	11.6±0.58
雌性	阴性对照	31.8±2.49	4.56±1.03	7.93±0.97	
	0.67	31.9±3.59	4.30±1.00	8.15±0.64	
	2.0	32.1±2.49	4.42±0.91	8.05±0.87	
	6.0	33.2±2.57	4.37±0.95	7.70±0.90	

2.2.4 血常规及生化指标 表 4、表 5 可见各剂量组血红蛋白、红细胞计数、白细胞总数及分类和各项血清生化指标与阴性对照组比较差异均无显著性 ($P>0.05$)。

范围,而阳性对照组的回变菌落数为自发对照组的 2 倍以上。nano-TATB 各剂量组回变菌落数与自发回变菌落数之比均小于 2,也无剂量-反应关系,实验结果为阴性,重复实验结果一致。表明 nano-TATB 对测试菌株无致突变性。

2.3.2 小鼠骨髓嗜多染红细胞微核实验 由表 7 可见,各剂量组的微核率与阴性对照组比较差异均无显著性 ($P>0.05$)。而阳性对照组的微核率显著高于阴性对照组 ($P<0.01$),表明 nano-TATB 对小鼠骨髓嗜多染红细胞微核发生率无明显影响。

表 6 nano-TATB 的 Ames 实验结果 ($\bar{x} \pm s$ $n=3$)

个/皿

剂量 ($\mu\text{g}/\text{皿}$)	TA97		TA98		TA100		TA102	
	-S9	+S9	-S9	+S9	-S9	+S9	-S9	+S9
8	125.0 \pm 15.0	147.0 \pm 11.8	34.0 \pm 5.3	38.3 \pm 4.2	171.7 \pm 11.6	177.0 \pm 18.0	274.0 \pm 12.0	281.3 \pm 12.1
40	145.0 \pm 15.0	156.7 \pm 16.3	33.7 \pm 2.5	41.3 \pm 7.6	167.7 \pm 17.2	186.3 \pm 11.9	275.0 \pm 16.1	288.7 \pm 10.3
200	161.3 \pm 9.6	155.3 \pm 13.9	35.7 \pm 6.7	42.3 \pm 2.5	171.0 \pm 11.5	192.3 \pm 19.8	281.3 \pm 16.7	290.7 \pm 15.5
1 000	168.0 \pm 12.8	165.3 \pm 18.0	37.0 \pm 3.6	41.7 \pm 4.2	182.3 \pm 12.9	201.7 \pm 14.6	282.3 \pm 11.0	302.3 \pm 15.9
5 000	167.3 \pm 14.6	172.3 \pm 14.6	41.0 \pm 5.0	47.0 \pm 4.0	184.0 \pm 10.5	209.3 \pm 14.4	297.0 \pm 13.7	314.7 \pm 20.0
自发对照	112.3 \pm 16.2	126.7 \pm 8.1	34.0 \pm 3.0	40.0 \pm 3.6	159.7 \pm 13.8	169.0 \pm 15.1	264.3 \pm 15.3	272.0 \pm 16.0
阳性对照	1 223.3 \pm 92.9	1 276.7 \pm 80.2	1 763.3 \pm 90.2	1 846.7 \pm 90.7	1 290.0 \pm 108.2	1 313.3 \pm 92.9	1 426.7 \pm 70.2	1 043.3 \pm 60.3

表 7 nano-TATB 对小鼠骨髓细胞微核发生率的影响 ($\bar{x} \pm s$)

剂量组 (g/kg)	动物数 (只)	观察细胞数 (个)	微核率 (%)
1.5	10	10 000	3.20 \pm 1.91
3.0	10	10 000	3.40 \pm 1.58
6.0	10	10 000	3.40 \pm 1.73
阴性对照	10	10 000	3.00 \pm 1.73
阳性对照	10	10 000	22.40 \pm 5.55*

与阴性对照比较, * $P < 0.01$, 下同。

2.3.3 小鼠精子畸形实验 各剂量组的精子畸形率与阴性对照组比较差异均无显著性 ($P > 0.05$), 见表 8。

表 8 小鼠精子畸形实验结果 ($\bar{x} \pm s$)

剂量组 (g/kg)	动物数 (只)	观察精子数 (个)	精子畸形率 (%)
1.5	5	5 000	1.10 \pm 0.35
3.0	5	5 000	1.22 \pm 0.15
6.0	5	5 000	0.98 \pm 0.16
阴性对照	5	5 000	1.24 \pm 0.15
阳性对照	5	5 000	8.18 \pm 0.47*

3 讨论

纳米材料已在许多领域显示出了广泛的应用前景^[5]。已有研究报道, 将宏观物体细分成超微颗粒(纳米级)后, 其化学、物理性质及生物活性都可能发生改变^[6]。例如, 某些药物制成纳米颗粒或与纳米材料共同给予时, 其药效和毒副作用会发生改变^[7]。个别研究显示, 正常无害的大物质, 一旦做成纳米级的超细微粒, 就具有毒性及潜在危害, 且颗粒愈小, 反应性及毒性就愈大^[8]。

本实验结果显示 nano-TATB 对大鼠、小鼠的 LD₅₀ 均大于 10 g/kg, 属实际无毒级, 该结论与贾元宏报道的纳米钛毒性结果一致^[9]。体重变化是综合反映动物健康状况最基本的灵敏指标之一^[4], 对了解外来化合物的毒作用, 具有一定的价值。在本次实验中, SD 大鼠的体重增加与阴性对照组比较差异无显著性, 表明 nano-TATB 对动物的体重增加无明显影响。在喂

养实验中, SD 大鼠以 0.67~6.0 g/kg 剂量染毒 30 d, 各剂量组所检生化指标与对照组差异均无显著性, 表明在本实验条件下, nano-TATB 对 SD 大鼠肝、肾功能均无明显影响。多器官组织病理学检查也未发现明显异常, 说明经口接触受试剂量范围的 nano-TATB 对动物无明显的毒性作用。

Ames 实验、微核实验、小鼠精子畸形实验是最常用的一组短期致突变实验, 其结果被用来评估化学物质对人类的潜在遗传毒性^[4]。受试物在以上 3 个实验的结果均为阴性, 表明 nano-TATB 无明显的致突变作用, 这与叶玲对新型纳米根管充填材料研究的结果一致^[10]。

刘岚^[11]等以单次 600 mg/kg 四氧化三铁纳米颗粒染毒昆明种小鼠, 观察到部分动物的肝脏和肺脏产生严重损伤, 认为化学物质粒径减小到纳米级后, 会通过细胞或细胞间隙进入血液, 到达组织、器官, 引起肝、肺损伤。结合本实验结果, 表明纳米颗粒的生物学行为除与其表面性质有关外, 还与受试物的组成成分密切相关。

综上所述, 以 nano-TATB 染毒动物, 在急性毒性实验和 30 d 喂养实验中未发现动物有任何有意义的异常改变; 遗传毒性实验的结果亦为阴性。表明 nano-TATB 在受试剂量范围内对机体无明显的毒性和致突变作用, 按照外来化学物急性毒性 (LD₅₀) 剂量分级标准, nano-TATB 属实际无毒类化学物。

参考文献:

- [1] 陈波, 黄整. TATB 分子的结构及分子间相互作用 [J]. 原子与分子物理学报, 2004, 21 (1): 83-88.
- [2] 王军, 董海山. TATB 合成方法研究进展 [J]. 含能材料, 2001, 9 (1): 14-17.
- [3] 王心如. 毒理学实验方法与技术 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2003. 34-70.
- [4] 张桥. 卫生毒理学基础 [M]. 第 3 版. 北京: 人民卫生出版社, 2001. 84-249.

(下转第 149 页)

$P < 0.05$ 。

表 4 混合染毒 BPA、NP 对胎仔发育的影响 ($\bar{x} \pm s$)

组别	每窝活胎数	每窝胎仔重 (g)	每窝胎盘重 (g)	每窝胎长 (mm)
对照组	9.1 ± 3.7	0.51 ± 0.10	0.18 ± 0.02	15.18 ± 1.07
低剂量组	7.5 ± 3.2 *	0.49 ± 0.07	0.18 ± 0.01	14.93 ± 0.94
中剂量组	5.5 ± 3.3 **	0.48 ± 0.10	0.18 ± 0.04	14.32 ± 1.24
高剂量组	5.6 ± 2.8 **	0.38 ± 0.09 *	0.19 ± 0.02	13.14 ± 1.16 *

3 讨论

本研究对连续染毒 6 周并于交配后与末次染毒当天处死的雄鼠生精功能的检测发现, 精子计数和活精率从中剂量组随染毒剂量升高而下降, 而精子畸形率随染毒剂量增加而升高, 说明长期较低剂量混合染毒 BPA 和 NP 对小鼠的生精功能产生了明显损害作用, 这与崔金山等报道的短期高剂量染毒结果相一致^[10], 说明长期较低剂量接触 BPA 和 NP 仍可致生精功能的损害。其损伤的机制是 BPA 和 NP 均能透过血睾屏障并在睾丸内蓄积损伤生精上皮, 造成间质细胞和支持细胞的退行性变性^[2,4,11], 因而导致生精功能受损。

本研究发现, 长期混合染毒 BPA 和 NP 在 BPA 120mg/kg + NP 60 mg/kg 时可导致小鼠性功能受损, 雄鼠交配指数明显下降, 其原因是 BPA 和 NP 可损伤睾丸间质细胞, 使 T 分泌减少^[2,4], 使小鼠性行为受损。本研究从低剂量组始, 雌鼠的生育指数和妊娠率均明显下降, 且随染毒剂量增加下降愈明显。一方面是由 BPA 和 NP 损伤了雄鼠的生殖功能, 使精子数量减少, 活精率和精子畸形率的升高使受精率下降; 另一方面二者均可损伤雌鼠卵细胞的发育和排卵功能, 使形成的配子减少, 表现为黄体数减少; 第三, 即使形成配子, 由于其结构缺陷, 形成的配子在 BPA 和 NP 的继续作用下部分损伤严重者在未着床前就死亡, 损伤较轻者在着床初期可因毒物的作用而死亡, 形成吸收胎, 再加之交配指数下降, 三者共同原因导致生育指数和妊娠率下降。

BPA 和 NP 所产生的早期胚胎毒性, 部分是由于卵细胞和精子受损产生的生殖毒性所致, 亦可是在妊娠 0 天至第 6 天继续染毒 BPA 和 NP 的直接胚胎毒性所致, 或二者兼有之。本研究中, 由于着床前死亡率、吸收胎率和死胎率增加, 导致活胎率下降。存活的胎仔在高剂量组平均胎仔重、平均胎长均低于对照组, 证明虽然停止继续染毒 BPA 和 NP, 但存留在体内的 BPA 和 NP 其后续作用仍存在, 可能因二者的蓄积作用对晚期胚胎和胎仔仍产生毒效应。

参考文献:

- [1] Stapher CA, Dorn PB, Kleka GM, et al. A review of the environmental fate, effect and exposures of bisphenol A [J]. *Chemosphere*, 1998, 36 (10): 2149-2173.
- [2] 邓茂克, 吴德生, 詹丽. 环境雌激素双酚 A 的生殖毒性研究 [J]. *环境与健康杂志*, 2001, 16 (3): 134-136.
- [3] Bennie DT, Sullivan CA, Lee HD, et al. Occurrence of alkylphenols and alkylphenol mono and diethoxylates in natural waters of the Laurentian Great Lakes basin and upper St. Lawrence River [J]. *The Science of the Total Environment*, 1997, 193 (3): 263-275.
- [4] Jager CD, Bomarn MS, Costhuizen MC. The effect of P-nonylphenol on the fertility potential of male rats after gestational, lactational and direct exposure [J]. *Andrologia* 1999, 31 (2): 107-113.
- [5] 逢兵, 周袁芳, 周天喜, 等. 双酚 A 对大鼠胚胎毒性的初步研究 [J]. *劳动医学*, 2000, 17 (2): 70-72.
- [6] 邓茂克, 吴德生, 张立实, 等. 壬基酚对雌性 SD 大鼠早期发育的影响 [J]. *中国公共卫生*, 2002, 18 (2): 147-148.
- [7] 王心如. *毒理学试验方法与技术* [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2003. 81-86.
- [8] 黄勤, 黄幸纾. 工业品六六六对小鼠精子影响研究 [J]. *浙江医科大学学报*, 1987, 16 (1): 7.
- [9] 张桥. *卫生毒理学基础* [M]. 第 3 版. 北京: 人民卫生出版社, 2000. 249-251.
- [10] 崔金山, 张玉敏, 段志文, 等. 双酚 A 与壬基酚混合染毒对小鼠生精功能的影响 [J]. *工业卫生与职业病*, 2004, 30 (4): 289-292.
- [11] 逢兵, 呈向东, 任道风, 等. 双酚 A 对大鼠睾丸 Leydiny 细胞的毒作用 [J]. *卫生毒理学杂志*, 2000, 14 (3): 173-174.
- [5] 许海燕, 孔桦. 纳米材料的研究进展及其在生物医学中的应用 [J]. *基础医学与临床*, 2002, 22 (2): 97-102.
- [6] 毕肖林, 狄留庆. 纳米技术及其在医药学中的应用研究 [J]. *中医药学刊*, 2004, 22 (86): 1064-1067.
- [7] Mirkin CA, Letsinger RL, Mneic RG, et al. A DNA-based method for rationally assembling nanoparticles into macroscopic materials [J]. *Nature*, 1996, 382 (6592): 607-609.
- [8] 张诚, 张晓玲. 纳米毒性可能冲击人体健康 [J]. *畜牧兽医学报*, 2004, 8: 63.
- [9] 贾元宏, 张淑青, 张学庆, 等. 一种纳米材料抑菌效果及毒性试验观察 [J]. *预防医学文献信息*, 2002, 8 (6): 737.
- [10] 叶玲, 苏勤, 周学东, 等. 新型纳米根管充填材料体外基因毒性的初步研究 [J]. *华西口腔医学杂志*, 2004, 22 (2): 93-95.
- [11] 刘岚, 唐萌, 何整, 等. Fe₃O₄ 及 Fe₃O₄-Glu 纳米颗粒的毒性和致突变性研究 [J]. *环境与职业医学*, 2004, 21 (1): 14-17.

(上接第 146 页)